

**SERUM METHYLMALONIC ACID DAN HOMOCYSTEIN DALAM
MENDIAGNOSIS ANEMIA MEGALOBLASTIK AKIBAT DEFISIENSI
KOBALAMIN DAN FOLAT PADA TRAVEL MEDICINE**

Made Gian Indra Rahayuda¹, Sianny Herawati²
Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana¹
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana²

ABSTRAK

Anemia adalah salah satu masalah kesehatan global yang utama, terutama pada negara-negara berkembang. Anemia adalah kondisi dimana massa sel darah merah dan/atau massa hemoglobin yang beredar dalam tubuh menurun hingga dibawah kadar normal sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik dalam menyediakan oksigen untuk jaringan tubuh. Salah satu jenis yang banyak ditemukan adalah anemia megaloblastik. Anemia megaloblastik paling banyak disebabkan oleh kekurangan vitamin B₁₂ (kobalamin) dan folat. Salah satu penyebab anemia defisiensi kobalamin dan folat adalah *tropical sprue*. Anemia defisiensi kobalamin dan asam folat memberikan gambaran yang serupa namun pada defisiensi kobalamin terdapat gejala neuropati. Batas normal serum folat antara 3-15 ng/mL. Folat eritrosit batas normalnya dari 150 – 600 ng/mL. Pada defisiensi kobalamin, serum kobalamin menurun di bawah *cut off point* 100pg/mL (normalnya 100- 400pg/mL). Pemeriksaan lain seperti *homocystein*, *methylmalonic acid*, atau *formioglutamic acid* (FIGLU) yang meningkat pada urin dapat memastikan diagnosis defisiensi kobalamin dan asam folat. Belum ada konsensus mengenai *cut off point Homocystein* dan MMA. *Homocysteine* telah dianggap meningkat bila kadarnya di atas 12-14 µmol/L pada wanita dan di atas 14-15 µmol/L. Menurut penelitian yang dilakukan Robert et al pada kasus defisiensi kobalamin, kadar serum tHcy > 15.0 µmol/L. Kebanyakan penelitian menganggap peningkatan MMA pada defisiensi kobalamin adalah >0.28 µmol/L, tapi *cut off point* yang beredar bervariasi antara 0.21-0.48 µmol/L. Kadar MMA meningkat dalam serum dan urin pada defisiensi kobalamin, sedangkan pada defisiensi folat MMA normal.

Kata Kunci: Anemia, Anemia Megaloblastik, Kobalamin, Folat, Tropical Sprue, Homocystein, Metylmalonic Acid.

METHYLMALONIC ACID AND HOMOCYSTEIN SERUM IN DIAGNOSING MEGALOBLASTIC ANEMIA DUE TO COBALAMIN AND FOLATE DEFICIENCY IN TRAVEL MEDICINE

ABSTRACT

Anemia is a major global health problem, especially in developing countries. Anemia is a condition where the red blood cell mass and / or hemoglobin mass that circulating in the body was decreased to below normal level so it can not function well in providing oxygen to the body tissues. One of the most common type is megaloblastic anemia. Megaloblastic anemia is mostly caused by vitamin B₁₂ (cobalamin) and folate deficiency. One of the causes of cobalamin and folate deficiency anemia is tropical sprue. Cobalamin deficiency anemia and folate deficiency anemia gives a similar symptom, but in cobalamin deficiency there is neuropathy symptoms. Normal serum folate is between 3-15 ng/mL. Normal folate erythrocyte is 150-600 ng/mL. In cobalamin deficiency, serum cobalamin decreased below the cut off point 100pg/mL (normally 100 - 400pg/mL). Other examination such as elevated homocysteine, methylmalonic acid, or formioglutamic acid (FIGLU) in the urine can confirm the diagnosis of cobalamin and folic acid deficiency. There is no consensus on the cut-off point of homocysteine and MMA. Homocysteine has been considered to increase when the levels are above 12-14 $\mu\text{mol} / \text{L}$ in women and in the 14-15 $\mu\text{mol} / \text{L}$. According to research by Robert et al in the case of cobalamin deficiency, serum tHcy > 15.0 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Most research considers the increase of MMA in cobalamin deficiency is > 0:28 $\mu\text{mol} / \text{L}$, but the cut off point in circulation varies between 0:21 to 0:48 $\mu\text{mol} / \text{L}$. MMA level is increased in serum and urine in cobalamin deficiency, whereas MMA normal in folate deficiency.

Keywords: Anemia, Megaloblastic Anemia, Cobalamin, Folate, Tropical Sprue, Homocystein, Metylmalonic Acid.

PENDAHULUAN

Anemia adalah salah satu masalah kesehatan global yang utama, terutama pada negara-negara berkembang. Persoalan ini masih belum terpecahkan dan berjalan terus mempengaruhi kesehatan, kualitas hidup dan kapasitas kerja pada banyak orang di dunia¹. Anemia didefinisikan sebagai sel darah merah yang menurun di bawah abang normal. WHO mendefinisikan anemia dimana kadar haemoglobin <13 g/dl pada laki-laki dewasa dan <12 g/dl untuk wanita dewasa yang tidak hamil.²

Anemia bisa diakibatkan oleh kehilangan darah, penurunan produksi sel darah merah, peningkatan destruksi sel darah merah, atau kombinasi ketiga penyebab ini. Proses ini bisa terjadi karena defisiensi nutrisi.

Salah satu jenis anemia yang banyak ditemukan dalam masyarakat adalah anemia megaloblastik. Anemia megaloblastik paling banyak disebabkan oleh kekurangan vitamin B₁₂ dan folat.

Salah satu penyebab anemia megaloblastik adalah *tropical sprue* yang merupakan penyakit malabsorpsi

yang endemik pada wilayah Asia Tenggara.

ANEMIA

Anemia adalah kondisi dimana massa sel darah merah dan/atau massa hemoglobin yang beredar menurun sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik dalam menyediakan oksigen untuk jaringan tubuh². Secara laboratorik dijabarkan sebagai penurunan di bawah normal kadar hemoglobin, hitung eritrosit dan hematokrit.³ Namun dalam aplikasi klinisnya turunnya kadar hemoglobin dalam darah yang digunakan dalam mendeteksi anemia.¹

Anemia bisa diakibatkan oleh kehilangan darah, penurunan produksi sel darah merah, peningkatan destruksi sel darah merah, atau kombinasi ketiga penyebab ini. Proses ini bisa terjadi karena defisiensi nutrisi. Defisiensi vitamin yang dapat menjadi penyebab anemia adalah vitamin A, kelompok vitamin B seperti *pyridoxine* (B₆), *riboflavin* (B₂), *folate* (B₉), *cyanocobalamin* (B₁₂), vitamin C dan vitamin E.²

Hemoglobin, hematokrit, dan indeks sel darah merah (*mean cell volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH) dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC) merupakan kajian awal lab yang digunakan untuk mendiagnosis dan mengklasifikasikan suatu anemia.²

Untuk menjabarkan definisi anemia perlu ditetapkan batas atau *cut*

off point hemoglobin atau hematokrit yang dianggap sudah terjadi anemia. *Cut off point* ini tidak absolut nilainya karena sangat dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, ketinggian tempat tinggal dari permukaan laut, dan lain-lain.³ *Cut off point* yang biasa digunakan adalah berdasarkan pada kriteria WHO tahun 1968 yang dijelaskan pada Tabel 1.

Tabel 1. Derajat hemoglobin untuk mendiagnosis anemia pada tingkat permukaan laut⁵

| Population | Non -Anaemia* | Anaemia* | | |
|--|---------------|----------|----------|---------------|
| | | Mild* | Moderate | Severe |
| Children 6 - 59 months of age | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Children 5 - 11 years of age | 115 or higher | 110-114 | 80-109 | lower than 80 |
| Children 12 - 14 years of age | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Non-pregnant women (15 years of age and above) | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Pregnant women | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Men (15 years of age and above) | 130 or higher | 110-129 | 80-109 | lower than 80 |

Menurut morfologi eritrosit, anemia dibagi menjadi 3 jenis:

1. Anemia hipokromik mikrositer (MCV < 80 fl; MCH < 27 pg).

Anemia ini disebabkan oleh adanya anemia defisiensi besi, *thalassemia*, anemia akibat penyakit kronik, anemia sideroblastik.³

2. Anemia normokromik normositer (MCV 80-100 fl; MCH 27-34 pg).

Anemia ini disebabkan oleh pendarahan akut, anemia aplastik-hipoplastik, anemia penyakit kronik, gagal ginjal kronik, anemia mieloptisik, mielofibrosis, sindrom mielodisplastik, leukemia akut.³

3. Anemia makrositer (MCV > 100 fl): anemia disebabkan karena adanya gangguan maturasi sel sehingga ukurannya besar. Anemia ini dibagi lagi menjadi 2 yaitu anemia megaloblastik dan non-megaloblastik.⁶ Anemia megaloblastik disebabkan oleh defisiensi folat dan vitamin B₁₂, sedangkan non-megaloblastik karena penyakit hati kronik, hipotiroid dan sindrom mielodisplastik.³

ANEMIA MEGALOBLASTIK

Anemia megaloblastik adalah kumpulan penyakit heterogen yang memiliki karakteristik yang sama yaitu adanya sel megaloblast.⁴ Anemia megaloblastik paling banyak disebabkan oleh defisiensi folat dan vitamin B₁₂. Defek yang disebabkan karena defisiensi folat dan vitamin B₁₂ adalah penurunan sintesis DNA. Vitamin B₁₂ diperlukan untuk melepaskan folat dari bentuk *methyl* sehingga bisa kembali menuju *tetrahydrofolate pool* untuk dikonversi menjadi 5, *10-methylene*

tetrahydrofolate. Gangguan sintesis DNA disebabkan karena adanya konversi deoksiridilat menjadi thimidilat yang tidak adekuat karena kekurangan 5, *10-methylene tetrahydrofolate*.²

Representasi dari penurunan sintesis DNA ini adalah terdapatnya sel megaloblast yang menjadi karakteristik anemia megaloblastik. Sel megaloblast adalah sel prekursor eritrosit dengan ukuran sel yang besar, *lacy chromatin*, pola parakromatin menonjol, dan adanya kesenjangan pematangan inti dan sitoplasma. Terdapat peningkatan rasio inti-sitoplasma dimana maturasi inti terhambat dengan ukuran besar dan susunan kromosomnya longgar sedangkan maturasi sitoplasma lebih cepat mendekati normal. Pada anemia megaloblastik, sel darah merah bersifat makrositer dengan MCV meningkat dengan rentang dari 105-160 fl.²

Megaloblastik bercirikan adanya makro-ovalosit dan *hypersegmented* neutrofil yang tidak ditemukan dalam anemia makrositer non-megaloblastik yang memiliki makrosit bulat atau makroretikulosit. Dalam anemia megaloblastik,

prekursor eritrogenik lebih besar daripada sel darah merah matur karena defisiensi folat dan vitamin B₁₂ menyebabkan kerusakan sintesis DNA dan RNA. Peningkatan serum pada *homosystein* dan *methylmaloni acid (MMA)* terjadi karena kelainan proses biokimia pada defisiensi asam folat dan B₁₂, dan ini bisa digunakan untuk mengklarifikasi anemia megaloblastik.⁶

FOLAT

Folat terdiri dari *pteridine ring*, *paraminobenzoat*, dan satu atau lebih *glutamate side-chain*. Farmakologi asam folat bersifat stabil namun harus direduksi agar menjadi aktif menjadi *tetrahydrofolate (THF)*. Dengan berkontribusi secara tidak langsung dengan *S-adenocylmethionine*, folat berhubungan secara tidak langsung dengan *methylation* penting seperti metilasi DNA sitosin.⁷

Folat terdapat pada hampir semua jenis makanan seperti daging, kacang-kacangan, buncis, jus jeruk, produk susu, biji-bijian dan sereal. Daging organ (contoh: hati dan ginjal) dan ragi merupakan sumber yang kaya folat. Folat bersifat labil. Penyimpanan

dan proses memasak sering menyebabkan hilangnya kandungan folat dalam makanan. Asupan folat yang direkomendasikan setiap harinya untuk orang dewasa adalah 0.4 ng, 0.6µg untuk wanita hamil, 0.5µg untuk wanita menyusui dan jumlah yang lebih sedikit untuk usia anak-anak.⁷ Batas normal serum folat antara 3-15 ng/mL. Folat eritrosit batas normalnya dari 150 – 600 ng/mL dan kadar dibawah 150 ng/mL merupakan diagnosis defisiensi.²

VITAMIN B₁₂ (KOBALAMIN)

Kobalamin adalah sebuah kofaktor organometalik bagian dari keluarga *corrin*. Untuk bisa digunakan sebagai koenzim aktif, kobalt dari kobalamin ini harus direduksi menjadi *monovalent cob(I)alamin* atau *divalent cob(II)alamin*. Kobalamin yang telah direduksi memiliki 2 peran. Yang pertama adalah menempel pada *methionine synthase*, menerima *methyl group* dari *5-methylTHF* sebagai metilkobalamin dan mentransfernya ke homosistein. Yang kedua adalah mitokondria kobalamin yang telah tereduksi menerima *5-deoxyadenosyl*

dari adenosine trifosfat dan berikatan dengan *methylmalonyl CoA mutase*. *Mutase* ini memediasi penyusunan kembali intramolekul *L-methylmalonyl CoA* menjadi *succinyl CoA* pada metabolisme propionat.⁷ Pada defisiensi kobalamin, serum kobalamin menurun di bawah *cut off point* 100pg/mL (normalnya 100-400pg/mL).⁶

TROPICAL SPRUE

Tropical sprue adalah penyakit yang menyebabkan malabsorpsi secara umum pada usus. Ciri-cirinya adalah *steatorrhea*, kehilangan berat badan, lemah, dan defisiensi nutrisi secara luas. *Tropical sprue* endemik pada berbagai daerah, dan terbanyak terjadi di India, Asia Tenggara, Indonesia dan Filipina.⁷

Manifestasinya dapat muncul beberapa lama setelah seseorang beremigrasi ke tempat endemik, biasanya setelah 1 tahun atau lebih. Defisiensi kobalamin muncul pada kasus kronis *tropical sprue* karena terjadi kelainan absorpsi *IF-bound cobalamin* pada ileum.⁷ Pada awal

onset cenderung terjadi defisiensi folat atau kombinasi keduanya. Terapi yang bisa diberikan adalah pemberian antibiotik, asupan nutrisi, asupan cairan, dan kadang darah diperlukan.

DIAGNOSIS

Secara umum anemia memiliki gejala pada sistem kardiovaskuler yaitu lesu, cepat lelah, palpitasi, takikardi, sesak, angina pectoris dan gagal jantung, dan pada sistem saraf yaitu sakit kepala, pusing, telinga mendenging, mata berkunang-kunang, kelemahan otot, iritabel, perasaan dingin pada ekstremitas.³

Anemia defisiensi B₁₂ dan asam folat memberikan gambaran yang sama. Anemia timbul perlahan dan progresif sehingga tingkat anemia biasanya sudah berat (<7 atau 8 g/dl) saat dideteksi. Kadang-kadang disertai ikterus ringan, dan khas terdapat glositis dengan lidah berwarna merah seperti daging (*buffy tongue*). Berbeda dengan defisiensi folat, defisiensi vitamin B₁₂ dijumpai gejala neuropati *subacute combined degeneration*. Gejala pada neuritis perifer yaitu mati rasa, rasa terbakar pada jari; pada

kerusakan *columna posterior* terdapat gangguan posisi, vibrasi, dan tes Romberg positif; dan kerusakan pada *columna lateralis* terdapat spastisitas dengan *deep reflex* hiperaktif dan gangguan serebrasi.³

Dengan *blood smear*, identifikasi anemia makrositosis (MCV >100 fl), lalu dilanjutkan dengan membedakan anemia megaloblastik atau nonmegaloblastik. Hipersegmentasi neutrofil (neutrofil dengan 6 atau lebih lobus) dan *macro-ovalocyte* merupakan tanda yang spesifik menunjukkan anemia megaloblastik.⁷ Terdapat leukopenia ringan, poikilositosis berat. Kadang-kadang dijumpai trombositopenia ringan. Pada pemeriksaan sumsum tulang dapat dijumpai, hyperplasia eritroid dengan sel megaloblast, *giant metamylocyte*, sel megakariosit yang besar, cadangan besi sumsum tulang meningkat.³

Setelah anemia megaloblastik ditegakkan, kadar serum folat dan vitamin B₁₂ diperiksa untuk membedakan kedua penyebab tersebut. Pada defisiensi folat terdapat kadar serum B₁₂ <100 ng/L, dan serum asam

folat < 3ng/L. Pemeriksaan lain seperti *homocystein*, *methilmalonic acid*, atau *formioglutamic acid* (FIGLU) yang meningkat pada urin dapat memastikan diagnosis defisiensi B₁₂ dan asam folat terutama ketika dalam pemeriksaan awal terdapat gambaran klinis dan hematologik yang tidak jelas (terkadang serum kobalamin atau folat normal disertai dengan gejala atau menurun tanpa disertai gejala). Respon terhadap *replacement therapy* dengan folat/ B₁₂ juga dilakukan. Pemeriksaan absorpsi vitamin B₁₂ (*schilling test*) atau pemeriksaan antibodi terhadap faktor intrinsik atau sel parietal dapat menemukan kausa spesifik anemia.⁷

MANAJEMEN TERAPI ANEMIA MEGALOBLASTIK

Terapi utama anemia defisiensi B₁₂ dan asam folat adalah *replacement therapy* dengan vitamin B₁₂ atau asam folat meskipun demikian terapi kausal dengan perbaikan gizi dan lain-lain tetap harus dilakukan.

1. Untuk defisiensi B₁₂ :
Hydroxycobalamine IM 200 mg/hari , atau 1000mg diberikan tiap minggu selama 7

mingggu. Dosis pemeliharaan 200 mg tiap bulan atau 1000 mg tiap 3 bulan

2. Untuk defisiensi folat : berikan asam folat 5 mg/ hari selama 4 bulan.³

METHYLMALONIC ACID DAN HOMOCYSTEIN DALAM ANEMIA MEGALOBLASTIK

Folat dan kobalamin berhubungan dengan metabolisme *homocysteine* dan *methionine*. *Homocysteine* meningkat baik pada defisiensi folat maupun kobalamin. Sensitivitas peningkatan *homocysteine* melebihi 95% pada defisiensi kobalamin klinis dan 86% pada defisiensi folat klinis. Plasma total *homocysteine* yang terdiri dari *homocysteine* yang tereduksi, *homocystine*, dan disulfide campuran dapat diperiksa dengan berbagai metode kromatografi dan imun, atau metode *enzim-based*.⁷ *Homocysteine* adalah 4 karbon asam amino [HS(CH₂)₂CHNH₂COOH] yang berasal dari proses demetilasi *methionine*. *Homocystine* adalah dimer yang tersusun dari 2 molekul *homocysteine* yang teroksidasi yang

terhubung oleh ikatan disulfida. Berbagai bentuk *homocysteine* beredar dalam darah, mayoritas merupakan disulfida yang berikatan dengan protein (65%); 30% dalam kondisi teroksidasi dimana kebanyakan berupa disulfida yang berikatan dengan dirinya sendiri atau *cysteine*; 1,5-4% adalah bentuk yang bebas reduksi.⁸ *Homocysteine* telah dianggap meningkat bila kadarnya di atas 12-14 $\mu\text{mol/L}$ pada wanita dan di atas 14-15 $\mu\text{mol/L}$ pada laki-laki.⁷ Menurut penelitian yang dilakukan Robert et al pada kasus defisiensi kobalamin, kadar serum tHcy > 15.0 $\mu\text{mol/L}$.⁹

Konversi *methionine* ke AdoMet yang tergantung pada *Adenosine triphosphate* memiliki beberapa fungsi utama. AdoMet membantu regulasi metabolisme folat dan disposisi *homocysteine* dengan menghambat *methylene THF reductase* dan *betaine hydroxymethyltransferase*, dan dengan mengaktifkan *cystathionine β -synthase*. Yang lebih penting lagi AdoMet adalah pendonor methyl untuk hampir semua reaksi metilasi selular yang mempengaruhi protein, asam nukleat, *histone*, fosfolipid dan

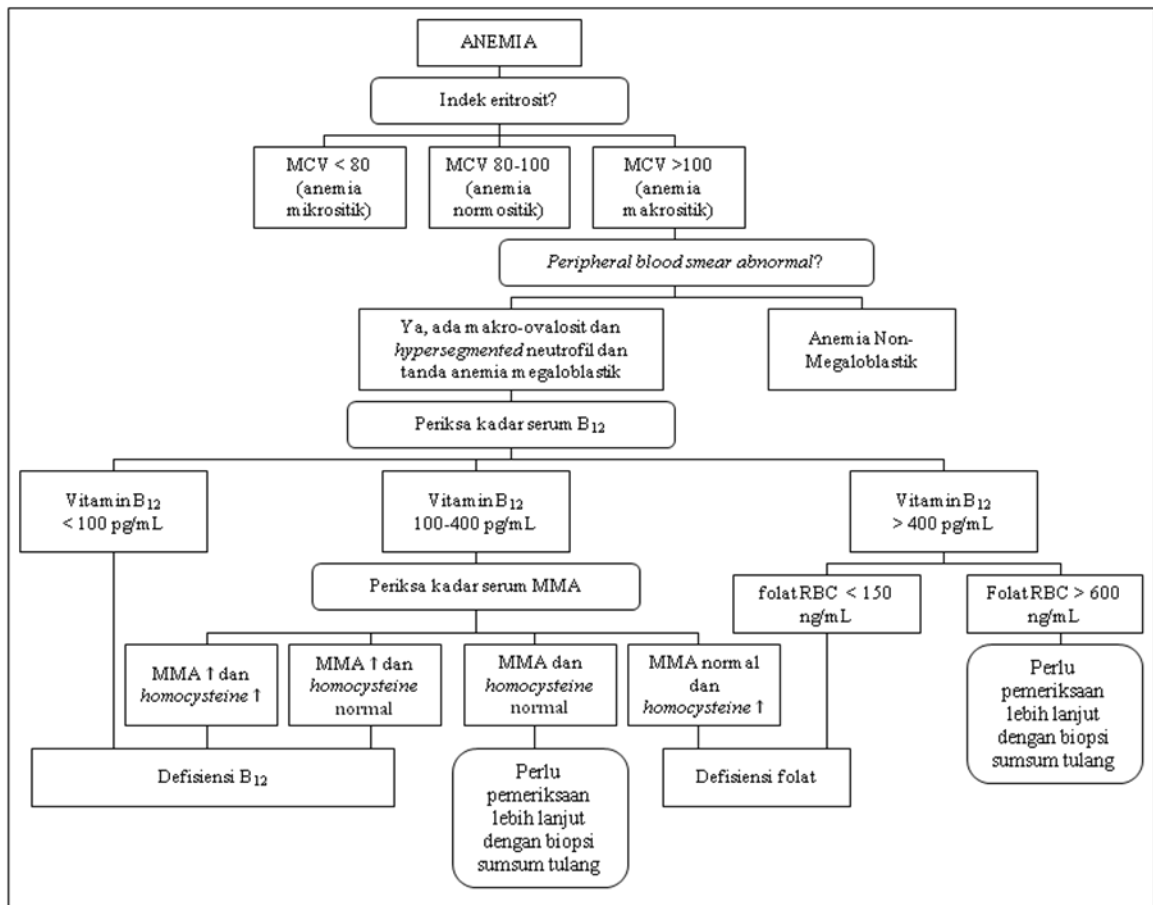
neurotransmitter. Semua reaksi tersebut dimediasi oleh berbagai *methyltransferase*. Defisiensi AdoMet dapat menyebabkan hipometilasi DNA yang berkontribusi terhadap neoplasia. Pada reaksi metilasi, *S-adenosylhomocystein* (AdoHcy) terbentuk dan dapat dihidrolisis menjadi *Homocystein*. AdoHcy yang berlebih yang dapat menghambat aktivitas AdoMet.⁷

Methylmalonic acid (MMA) adalah 4 molekul karbon [COOH₂CH(CH₃)COOH] yang berhubungan dengan katabolisme *valine*, *isoleucine*, dan asam propionate.⁸ MMA adalah hasil dari akumulasi *D-methylmalonyl CoA*. Kadar MMA meningkat dalam serum dan urin pada defisiensi kobalamin, sedangkan pada defisiensi folat MMA normal.^{7,11} Peningkatan konsentrasi MMA pada serum dan ekskresi MMA yang berlebih pada urin diyakini sebagai ukuran langsung dari simpanan kobalamin pada jaringan dan merupakan indikasi awal defisiensi kobalamin. Menurut uji lab NHANES tahun 2003-2004 batas MMA pada plasma atau serum orang sehat adalah 0.05-0.26

μmol/L.¹⁰ Kebanyakan penelitian menganggap peningkatan MMA pada defisiensi kobalamin adalah >0.28 μmol/L, tapi *cut off point* yang beredar bervariasi antara 0.21-0.48 μmol/L. Konsentrasi MMA dalam plasma atau serum ditemukan berguna sebagai indikator defisiensi kobalamin terutama pada pasien dengan atau tanpa kelainan hematologi, hasil yang normal pada *schilling test*, normal atau sedikit penurunan konsentrasi serum kobalamin.¹⁰ Dibandingkan *homocystein*, MMA merupakan tes yang lebih spesifik menunjukkan defisiensi kobalamin. MMA pada serum meningkat pada 98.4% pasien dengan gejala defisiensi kobalamin. Konsentrasi urin MMA 40 kali lebih tinggi daripada konsentrasi pada serum. Konsentrasi serum MMA dapat meningkat palsu pada insufisiensi renal.⁸ Tes metabolik untuk mengklarifikasi kadar vitamin dirangkum pada tabel 2. Rangkuman dalam mendiagnosa anemia megaloblastik dijelaskan dalam alorime pada Gambar 1.

Tabel 2. Tes Biokimia Diagnosis dan Diferensiasi Defisiensi Kobalamin dan Folat⁷

| Tes | Defisiensi | | Kemampuan mendiskriminasi defisiensi kobalamin dan folat |
|--------------------------------------|------------|------------------|--|
| | Kobalamin | Folat | |
| Serum kobalamin | ↓ | Normal / ↓ | Lumayan bagus |
| Serum folat | Normal / ↑ | ↓ | Sangat bagus |
| Folat eritrosit | ↓ / Normal | ↓ | Tidak bagus |
| Serum MMA | ↑ | Normal | Sangat bagus |
| Serum <i>2-methyl citric acid</i> | ↑ | Normal | Bagus |
| Plasma <i>homocysteine</i> | ↑ | ↑ | Tidak bagus |
| Plasma <i>cystathionine</i> | ↑ | ↑ | Tidak bagus |
| Serum <i>holotranscobalamin II</i> | ↓ | Belum ditentukan | Belum ditentukan |
| <i>Deoxyuridine suppression test</i> | Abnormal | Abnormal | Sangat bagus |



Gambar 1. Algoritme Diagnosa Anemia Megaloblastik^{6,7}

SIMPULAN

Anemia adalah kondisi dimana massa sel darah merah dan/atau massa hemoglobin yang beredar dalam tubuh menurun hingga dibawah kadar normal sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik dalam menyediakan oksigen untuk jaringan tubuh. Salah satu jenis anemia yang banyak ditemukan dalam masyarakat adalah anemia megaloblastik. Anemia megaloblastik paling banyak disebabkan oleh kekurangan vitamin B₁₂ dan folat. Pada anemia megaloblastik, sel darah merah bersifat makrositer dengan MCV meningkat dengan rentang dari 105-160 fl dan bercirikan adanya makro-ovalosit dan *hypersegmented* neutrofil. Anemia defisiensi B₁₂ dan asam folat memberikan gambaran yang sama, salah satunya yang khas adalah terdapat glositis dengan lidah berwarna merah seperti daging (*buffy tongue*).

Setelah anemia megaloblastik ditegakkan, kadar serum folat dan vitamin B₁₂ diperiksa untuk membedakan kedua penyebab tersebut. Pada defisiensi folat terdapat kadar

serum B₁₂ <100 ng/L, dan serum asam folat < 3ng/L. Pemeriksaan lain seperti *homocystein*, *methylmalonic acid*, atau *formioglutamic acid* (FIGLU) yang meningkat pada urin dapat memastikan diagnosis defisiensi B₁₂ dan asam folat.

Belum ada konsensus mengenai *cut off point Homocystein* dan MMA. *Homocysteine* telah dianggap meningkat bila kadarnya di atas 12-14 µmol/L pada wanita dan di atas 14-15 µmol/L.⁷ Menurut penelitian yang dilakukan Robert et al pada kasus defisiensi kobalamin, kadar serum tHcy > 15.0 µmol/L.⁹ Kebanyakan penelitian menganggap peningkatan MMA pada defisiensi kobalamin adalah >0.28 µmol/L, tapi *cut off point* yang beredar bervariasi antara 0.21-0.48 µmol/L.¹⁰

Tropical sprue adalah penyakit yang menyebabkan malabsorpsi secara umum pada usus yang merupakan penyakit endemik pada berbagai daerah salah satunya Indonesia. Defisiensi kobalamin muncul pada kasus kronis, sedangkan pada awal onset cenderung terjadi defisiensi folat atau kombinasi keduanya.⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Milman, N. Anemia—still a major health problem in many parts of the world!. *Ann Hematol.* 2011; 90:369–77.
2. Buttensky E, Harmatz P, Lubin B. Nutritional Anemias. *Nutrition in Pediatrics.* 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc. 2008: 701-711.
3. Bakta. Hematologi Klinik Ringkas: in Anemia Megaloblastik. ECG: Jakarta. 2006: 45-8.
4. Schick P, Davis T, Talavera F. Megaloblastic Anemia. 2012. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/204066-overview>. Accessed [November, 10].
5. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. 2011. Available at <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>. Accessed [November, 10].
6. Kaferle J, Sterzoda C. Evaluation of Macrocytosis. *Am Fam Physician.* 2009;79(3):203-8.
7. Carmel R. Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed in Megaloblastic Anemias: Disorder of Impaired DNA Synthesis. 2008;(1):1143-65.
8. Klee G. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. *Clinical Chemistry.* 2000: 1277–83.
9. Clarke R, Refsum H, Birk J, et al. Screening for Vitamin B-12 and Folate Deficiency in Older Persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241–7
10. NHANES. Laboratory Procedure Manual. 2003. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/106_c_met_mma.pdf. Accessed [November, 1

